

## Zusammenfassung der virtuellen Podiumsdiskussion (6R-Roundtable)

### 3. Online Podium – das fünfte und sechste R: Responsibility und Respect – Der Nutzen von Tierversuchen: Eine Frage der wissenschaftlichen Qualität am Mittwoch, den 02.06.2021

Niemand darf Tieren ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen (§1 TierSchG). Keine andere Mensch-Tier-Beziehung scheint augenscheinlich so im Konflikt mit unseren moralischen Überzeugungen auf die Schutzwürdigkeit von Tieren zu stehen wie die tierexperimentelle Forschung. Sagen wir grundsätzlich ‚Ja‘ zur tierexperimentellen Forschung, dann müssen wir uns als Wissenschaftsgemeinschaft selbst dazu verpflichten, Tierwohl, Forschungsqualität, Mitarbeiterwohl und Transparenz zu fördern. Durch einen solchen definierten Ethikcodex setzen wir einerseits die rechtlichen und gesellschaftlichen Anforderungen nach Tierwohl und Tierschutz um und werden andererseits gleichzeitig den eigenen ethischen Anforderungen im Umgang mit Versuchstieren gerecht. Eine gelebte Kultur der Fürsorge und Verantwortung verbindet deshalb diese Elemente und adressiert neben den klassischen 3R-Prinzipien (Replacement/Reduction/Refinement), die Reproduzierbarkeit (Reproducibility) und die beiden Kernelemente Responsibility (Verantwortung) und Respect (Respekt).

Tierversuche gelten immer noch als vernünftiger Grund, doch nur unter bestimmten Voraussetzungen. Die Wahrung von Verantwortung (Responsibility) und Respekt (Respect) als Grundprinzipien einer gelebten Kultur der Fürsorge und Verantwortung bedingt die Sicherstellung der wissenschaftlichen Qualität als Rationale der ethischen Vertretbarkeit von Tierversuchen. Schwächen im Studiendesign, Publikationbias oder mangelnde Transparenz in Bezug auf negative Ereignisse und Fehler schwächen die Aussagekraft von Tierversuchen. Dies induziert Misstrauen gegenüber der wissenschaftlichen Qualität und dem Nutzen der tierexperimentellen Forschung.

In diesem Sinn diskutierten vier Redner und 16 Teilnehmende im Rahmen des 3. Online-Podiums über das 5. und 6. R, Responsibility und Respect, und über den Nutzen von Tierversuchen im Kontext der wissenschaftlichen Qualität der tierexperimentellen Forschung.

Die Redner der virtuellen Abendveranstaltung teilten ihre Impulse rund um die Thematik: Was können und müssen wir verändern, um die wissenschaftliche Qualität zu sichern und damit auch den Nutzen von Tierversuchen rechtfertigen zu können.

**Dr. Fabienne Ferrara (ConScienceTrain): Ethische Vertretbarkeit – eine Frage der sozialen Akzeptanz?**

- Der Wert von Tieren in der Gesellschaft und damit auch das Verantwortungsbewusstsein Tieren gegenüber unterliegt einem stetigen Wandel.
- Diese dynamischen Änderungen spiegeln sich wider im veränderten Tierschutzgedanken des Artenschutzes, der Tierrechtsbewegung und auch in der Frage nach der Legitimation, Tiere für menschliche Interessen zu nutzen.
- Tierversuche stellen eine Sonderform der Mensch-Tier-Beziehung dar: Der Nutzen ist abstrakt, lebensfern und unsicher. Der Schaden, Schmerz und Leid ist für das Versuchstier unweigerlich mit dem Tierversuch verbunden.
- Entsprechend §1 TierSchG bedarf es eines vernünftigen Grundes Tieren Schmerzen, Schäden und Leiden zuzufügen. Noch gilt der Tierversuch als vernünftiger Grund. Dies ist jedoch maßgeblich an die soziale Akzeptanz und dadurch an unsere gesellschaftlichen Moralvorstellungen gekoppelt.
- Im Hinblick auf die dynamische Veränderung der Mensch-Tier-Beziehung und der Sonderstellung von Tierversuchen in der öffentlichen Kritik, müssen wir Vertrauen in die tierexperimentelle Forschung schaffen.
- Einfache Botschaften hinsichtlich Alternativen und insuffizienter Übertragung von Versuchsergebnissen auf die menschliche Situation durch die Anti-Vivisektionsbewegung lösen gesellschaftliche Unsicherheit und Misstrauen aus.
- Gesellschaftliche Forderungen und politische Paradigmenwechsel zur Abschaffung von Tierversuchen sind längst keine Theorie mehr. Die Wissenschaftsgemeinschaft ist aufgefordert, transparent über Chancen und Limitierungen der tierexperimentellen Forschung zu kommunizieren. Das betrifft auch die Etablierung einer konstruktiven Fehlerkultur.
- Der vernünftige Grund, und damit auch letztlich die ethische Vertretbarkeit von Tierversuchen, unterliegt den dynamischen Veränderungen der Mensch-Tier-Beziehung und wird daher maßgeblich von der sozialen Akzeptanz bestimmt.
- Die Sicherung der wissenschaftlichen Validität (Aussagekraft Tiermodell; interne und externe Validität) ist Kernelement der Rationalen zur Bewertung der ethischen Vertretbarkeit und Sicherung der sozialen Akzeptanz.
- Zur Schaffung von Vertrauen und damit Sicherung der gesellschaftlichen Akzeptanz müssen wir uns kritisch mit der derzeitigen wissenschaftlichen Qualität und Fehlerkultur innerhalb der tierexperimentellen Forschung auseinandersetzen und Wege finden diese zu verbessern.

**Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Charité Universitätsklinikum): Es fehlen 3Rs bei den 3Rs: Robustness, Registration und Reporting!**

- Die meisten neuen Therapien, die erfolgreich präklinisch an Tiermodellen getestet wurden, scheitern in großen klinischen Studien. Die bereits seit Jahren bekannte Reproduzierbarkeitskrise betrifft auch die tierexperimentelle Forschung.
- Die nicht zufriedenstellende Translatierbarkeit in die Klinik steht in enger Verbindung mit der geringen Robustheit vieler tierexperimenteller Studien. Ergebnisse lassen sich deshalb häufig nicht reproduzieren.
- Metaanalysen zeigen die Hauptgründe für fehlende Robustheit auf. Dazu gehören eine geringe interne Validität (Bias dagegen hoch), eine niedrige statistische Power, fragwürdige oder fehlerhafte statistische Praktiken (u.a. p-Hacking; Harking) und die ausschließliche Publikation von positiven Ergebnissen (Publikationbias).
- Präklinische Forschung mit niedriger Qualität ist unethisch (tierethisch und humanethisch). Der Einsatz von Tieren für die Forschung ist nicht zu rechtfertigen, Ressourcen werden verschwendet und führen zu fragwürdigen sowie aussichtslosen Off-label-Therapieversuchen auf Basis von publizierten Tierversuchen in der klinischen Praxis, wie beispielsweise in der Kinderonkologie.
- Die klassischen 3R's sind inkomplett: Tierwohl kann bei unzureichendem wissenschaftlichen Wert einer tierexperimentellen Studie nicht das einzige Kriterium für die ethische Vertretbarkeit sein.
- Der wissenschaftliche Wert sinkt
  - 1.) bei unzureichender Robustheit der tierexperimentellen Ergebnisse;
  - 2.) wenn die adressierten Fragen schon hinreichend beantwortet sind und
  - 3.) die Resultate nur selektiv berichtet werden.
- Für die ethische Vertretbarkeit brauchen wir die klassischen 3R's (Replacement, Reduction, Refinement), müssen diese aber noch um weitere 3R's: Robustness, Registration und Reporting ergänzen, um die wissenschaftliche Wertigkeit zu sichern.

## **PD Dr. Bettina Bert (BfR, Bf3R): Präregistrierung und Open Science in der tierexperimentellen Forschung – mehr Chance als Risiko?**

- Selektives berichten („selective reporting/cherry picking“) ist ein wichtiger Faktor und die Ursache der Reproduzierbarkeitskrise.
- In der Gesellschaft gibt es starke ethische Bedenken gegenüber dem Einsatz von Tieren für die Forschung. Die Akzeptanz und rechtliche Legitimierung hängt ab vom Beitrag zu einem nutzbaren und sichtbaren wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.
- Eine publizierte Untersuchung in Deutschland zeigt, dass weniger als 60 % der durchgeführten tierexperimentellen Studien veröffentlicht werden. Viele durchgeführte Tierversuche tragen daher nicht zu einem sichtbaren Erkenntnisgewinn bei.
- Nicht publizierte Ergebnisse führen konsequenterweise zu ethischen Fragen und Bedenken bei der ethischen Vertretbarkeit, da
  - 1.) unnötige Experimente möglicherweise wiederholt werden sowie weitere Versuchstiere verschwendet werden und
  - 2.) eine ungenügende Übertragbarkeit der Daten in die Klinik vorliegt.
- Ein möglicher Lösungsansatz ist die Registrierung von tierexperimentellen Studien noch vor der Durchführung. Arbeitshypothesen, Studiendesign und geplante Studiendurchführung werden hierbei genau vorab berichtet. Eine Präregistrierung ermöglicht somit einen Abgleich von geplanter Studie und publizierten Daten.
- Eine Präregistrierung (z.B. Animal Study Registry/BfR) dient nicht nur der Kontrolle sondern bietet auch gleichzeitig eine transparente Erklärungsmöglichkeit, warum bestimmte Daten nicht publiziert wurden. Sie kann außerdem ein hilfreiches, unterstützendes Tool in der Planungsphase von tierexperimentellen Studien sein.
- Open-Science muss von Beginn an gelebt werden. Zur Sicherung tragen neben der Präregistrierung der Studie auch weitere Unterstützungsmöglichkeiten bei, wie beispielsweise Leitlinien (ARRIVE oder PREPARE Guidelines), elektronische Laborbücher oder auch Open-Access-Publikationen.
- Die Präregistrierung ist derzeit nicht gesetzlich vorgeschrieben und ein freiwilliges Zeichen für die Transparenz in der biomedizinischen Forschung. Sie unterstützt eine frühzeitige sorgfältige Studienplanung, fördert langfristig die Publikation aller gewonnen Daten und verhindert eine unsaubere statistische Planung und Auswertung.
- Eine freiwillige Präregistrierung durch die Wissenschaftler sollte im Sinn der Transparenzförderung auch anerkannt und belohnt werden. Ein Umdenken zu einem neuen Belohnungsprinzip (z.B. bei Stellenbesetzungen oder Drittmittel-Einwerbung) könnte einen Ausgleich zur derzeit wichtigsten Währung in Form einer hochrangigen Publikation (Impactfaktoren) schaffen.

**Dr. Sabine Bischoff (Universitätsklinikum Jena): „CIRS-LAS.de - Transparenz in der tierexperimentellen Forschung – längst keine Vision mehr**

- Das CIRS-LAS-Projekt (Critical Incident Reporting System - Laboratory Animal Science) wurde bereits 2015 begründet und widmet sich dem Umgang mit missglückten Tierversuchen („beinahe Schäden“) und Fehlern in der tierexperimentellen Forschung. CIRS-LAS ist Teil der bereits begonnen, aber noch neuen Transparenzinitiativen in Deutschland. Diese sollen ein öffentliches Vertrauen in die tierexperimentelle Forschung schaffen.
- Im Hinblick auf die Transparenzinitiativen müssen wir uns jedoch der Frage stellen wie weit unsere Transparenz geht: Wie gehen wir mit unerwarteten Ergebnissen um? Wie gehen wir mit Misserfolgen um und wie weit geht unsere Fehlerkultur? Das sind Punkte, die im Sinn der Transparenzinitiativen adressiert werden müssen.
- Critical Incident Reporting Systeme, zum Berichten von beinahe Schäden, kritischen und unerwarteten Ergebnissen, sind in der Humanmedizin bereits etabliert, um eine konstruktive Fehlerkultur im klinischen Alltag zu schaffen. Das Reporting führt zu geeigneten Maßnahmen die der Patientensicherheit dienen und gewährleistet damit eine hohe Qualität der medizinischen Versorgung.
- In der tierexperimentellen Forschung muss im Sinn einer gelebten Culture of Care ebenfalls ein Umdenken von „blame and shame“ zu einer konstruktiven Fehlerkultur stattfinden. Das gegenseitige Lernen aus „Fehlern“ ist etwas Positives und sichert maßgeblich Tierwohl und die Qualität von tierexperimentellen Studien.
- Die CIRS-LAS-Plattform ist eine einfache und anonyme Möglichkeit im Sinne des 3R-Prinzips eine weltweite konstruktive Fehlerkultur in der tierexperimentellen Forschung zu schaffen. Es wird nicht nur nach dem aufgetretenen Ereignis gefragt, sondern auch nach möglichen Gründen und potentiellen Vermeidungsstrategien. Diese Informationen können zum gegenseitigen Lernen genutzt werden und zur Vermeidung von wiederholten unerwünschten Ereignissen führen. Die Plattform bietet außerdem die Möglichkeit der direkten Diskussion zwischen registrierten Nutzern.
- Der wissenschaftliche Fortschritt braucht Berichte über missglückte Experimente. CIRS-LAS stärkt Tierwohl, reduziert die Zahl von Versuchstieren und fördert durch einen offenen Dialog im Sinn einer konstruktiven Fehlerkultur die Transparenz in der tierexperimentellen Forschung. Dadurch kann wissenschaftlicher Fortschritt ohne Verschwendung von Versuchstieren und Ressourcen ermöglicht werden.

Die virtuelle Podiumsdiskussion wurde von Dr. Maren Kaepke moderiert. Folgende Punkte wurden diskutiert:

*Hat die Corona-Pandemie die Akzeptanz von Tierversuchen verändert?*

- Es gibt bislang keine systematische Untersuchung bezüglich einer potentiellen Akzeptanzänderung. In Großbritannien wurde eine Umfrage durch Understanding Animal Research durchgeführt die aufzeigte, dass die Akzeptanz gegenüber Tierversuchen in der Corona-Pandemie gestiegen ist. In Deutschland wurde die Corona-Krise nur teilweise von Seiten der Wissenschaftsgemeinschaft als Kommunikationschance wahrgenommen. Allianzen aus der Wissenschaft, wie beispielsweise Tierversuche verstehen und EARA, haben über verschiedene Formate gleich zu Beginn der Pandemie eine pro-aktive und informative Corona-Kommunikation betrieben. Ebenso wertvolle Informationen über die Notwendigkeit von Tierversuchen lieferte der Podcast mit dem Virologen Christian Drosten. Von Seiten der Politik und auf Institutseben war die Kommunikation über Tierversuche zur Bekämpfung der Corona, Pandemie eher verhalten.

*Warum führt eine schwache statistische Planung nicht schon beim Tierschutzantrag zur Ablehnung?*

- Die Arbeitsweise und die Begutachtungsverfahren in den Kommissionen sind im föderalen System sehr unterschiedlich und teilweise fehlt die statistische Kompetenz zur Bewertung präklinischer Studien. Zum anderen sind Fehler schwer zu erkennen da Systeme wie die Präregistrierung fehlen. Es gibt lokale Bestrebungen (z.B. in Berlin) die Anträge zu optimieren, um eine unsaubere oder fehlerhafte statistische Planung zu verhindern.

*Gibt es Bestrebungen das Antragsverfahren für Tierversuche deutschlandweit und auch auf EU-Ebene zu harmonisieren?*

- Die Richtlinie EU 2010/63 muss in allen Mitgliedstaaten in nationales Recht implementiert werden. Dadurch gibt es nationale Spielräume zur Umsetzung. Trotzdem existieren Bestrebungen zur Harmonisierung nicht nur deutschlandweit sondern auch auf EU-Ebene. Hinsichtlich der Antragstellung und Begutachtung gibt es EU-weit deutliche Unterschiede bezüglich Umfang und Detailliertheit. Es gibt derzeit Bestrebungen über die Zusammenarbeit der nationalen Ausschüsse Empfehlungen zur Antragsstellung zu erarbeiten, die EU weit berücksichtigt und in das nationale Verfahren implementiert werden sollen. Diese werden aber nicht rechtlich bindend sein.

*Warum werden bei der Zulassung von klinischen Studien nicht die Daten von präklinischen Studien durch die zuständigen Behörden untersucht und bei einer minderwertigen statistischen Planung eine Ablehnung erteilt?*

- Diese Frage wird derzeit vom Berliner Institut für Gesundheitsforschung (Berlin Institute of Health, BIH) systematisch untersucht, u.a. auch durch Stakeholder-Interviews mit den Regulatoren und Ethikkommissionen. Der Case-Report für die Bewertung zur Genehmigung einer klinischen Studie enthält zwar Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus präklinischen Studien, jedoch werden Fehler wie cherry picking in präklinischen Studien in diesen Reports durch weitere Selektion bei Darstellung der Wirksamkeit zusätzlich potenziert. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein rechtlicher Auftrag für Regulatoren oder Ethikkommissionen, die Qualität von präklinischen Studien zu überprüfen und sie müssen die Angaben in den Case-Reports akzeptieren. Dies müsste und sollte sich zukünftig ändern, um die Qualität der präklinischen Studien zu erhöhen. Eine solche Auftragsänderung bedingt aber langwierige rechtliche Änderungen im Sozialgesetzbuch.

*Wie kann die statistische Power erhöht werden? Geht eine Erhöhung der statistischen Power automatisch mit einer Erhöhung der N-Zahl (Tierzahl) einher?*

- Generell kann man auch durch Erniedrigung der Standardabweichung versuchen die statistische Power ohne Änderung der Fallzahl zu erhöhen. Ein gutes Experimentieren ist Grundvoraussetzung für eine niedrige Standardabweichung und bedingt ein gewisses Maß an Standardisierung. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass eine Überstandardisierung zu einer Minderung der externen Validität führt. Die Reproduzierbarkeit ist dadurch gemindert und eine Erhöhung der statistischen Power durch Erniedrigung der Standardabweichung ist nur limitiert möglich. Schlussendlich bleibt bei etablierten Experimenten nur eine Fallzahlerhöhung übrig, um einen besseren Effekt zu erzielen. Ist diese begründet und statistisch abgesichert, führt das auch zu einer Akzeptanz durch die Behörden, denn ein Tierversuch ohne einen Erkenntnisgewinn durch Falschaussagen ist ethisch nicht zu vertreten. Mittlere Effektgrößen bei den normalen Standardabweichungen in der tierexperimentellen Forschung, die bereits eine gute Verbesserung hervorbringen, führen nur zu einer vertretbaren Fallzahlerhöhung.

*Gibt es institutionelle Bestrebungen die einzige Währung der Forschung in Form einer High-Impact-Publikation durch andere Systeme zu ergänzen oder abzulösen und gibt es schon einen kulturellen Wandel der Journale auch Negativergebnisse zu publizieren? Was können wir aus dem Wandel der klinischen Studien lernen?*

- Es wäre wünschenswert langfristig eine verpflichtende Recherche von Negativdatenbanken in das Antragsverfahren zu implementieren. Ein kurzfristiger Ansatz ist z.B. die Anerkennung von Fortbildungsstunden bei Beteiligung an Datenbanken wie CIRS-LAS.
- Auf Seiten der Journale ist der Beginn eines Wandels zu erkennen, da sie in ihren Publikationsvorgaben die Präregistrierung als Empfehlung aufgenommen haben. Auch bei den klinischen Studien waren es die Journale (Verlage) die vor der Verpflichtung die Präregistrierung empfohlen haben. Es gibt auch Formate wie Registered-Reports, hier wird das Studienprotokoll vor Durchführung begutachtet und bei positiver Bewertung bekommt der/die Wissenschaftler\*In garantiert, dass die Studie publiziert wird.
- Negative Ergebnisse können publiziert werden (u.a. PlosOne). Wichtiger ist jedoch die Anerkennung von Publikation negativer Ergebnisse bei der Bewertung der Forschungsleistung von Wissenschaftlern\*Innen (z.B. bei Habilitationsverfahren, Forschungsförderanträgen) durch die Wissenschaftsgemeinschaft selber. Dieses wird sich dann auch auf das Verhalten der Journale auswirken, negative Ergebnisse zu publizieren.
- Auch der Weg der klinischen Forschung hin zur besseren Qualität war lang. Einiges kann als Vorbild für die Erneuerung der präklinischen Forschung dienen, wie beispielsweise die Präregistrierung.

*Gibt es Bestrebungen das Thema Negativergebnis von präklinischen Studien auch auf Kongressen als Sessions zu thematisieren und wann sind wir soweit, dass kritische Ereignisse als Fall des Monats bei CIRS-LAS veröffentlicht werden?*

- In den Wissenschaftlichen klinischen Fachtagungen ist es bereits üblich, in den Sessions negative Beiträge zu präsentieren. In der Versuchstierkunde ist das noch nicht üblich, hier bedarf es noch mehr Bewusstsein und Akzeptanz für die Notwendigkeit einer konstruktiven Fehlerkultur zur Sicherung von wissenschaftlicher Qualität und Tierwohl.
- Veränderungen im Bewusstsein der Notwendigkeit von Transparenz und Schaffung einer konstruktiven Fehlerkultur, um wissenschaftliche Qualität zu sichern, ist jedoch trotzdem erkennbar. Registrierte Nutzer bei CIRS-LAS beispielsweise möchten mit ihrem eingetragenen Fall verknüpft werden, das schafft Austausch und gegenseitiges Lernen zur Sicherung von Tierwohl und Wissenschaftsqualität.

## *Soll die Präregistrierung von präklinischen Studien gesetzlich vorgeschrieben werden?*

- Auch wenn die Mehrheit der Teilnehmenden eine gesetzliche Verpflichtung begrüßt (73 % gesetzlich verpflichtend, 27 % freiwillig bei 11 Angaben), ist diese nicht unkritisch zu betrachten. Die Präregistrierung könnte nur als weitere Zwang von Seiten der Wissenschaftler\*Innen empfunden und nicht praktisch als Verbesserungstool gelebt werden. Bessere Ansätze wären beispielsweise die Verpflichtung in den Einrichtungen selbst oder auch im Rahmen der Fördermittelvergabe. In den Einrichtungen sollte die Umsetzung schrittweise erfolgen, über eine gute Begleitung durch Unterstützung und Anerkennung (z.B. Preise oder Mittelvergabe für die Präregistrierung) bis hin zur Verpflichtung. Eine gesetzlich verpflichtende Präregistrierung kann trotz zeitlich festgelegter Embargofrist problematisch bei regulatorischen Tierversuchen sein (Schutz des intellectual property, IP). Die Präregistrierung kann aber auch IP sichern, da die eigene „wissenschaftliche Idee“ objektiv nachweisbar ist.
- Eine Präregistrierung wird von den Teilnehmern begrüßt, allerdings soll dieses nicht das Tierversuchsantragsverfahren („Bearbeitungszeiten“) verlängern und komplizieren, sondern möglichst vereinfachen oder sogar zukünftig verkürzen damit Deutschland als Wissenschaftsstandort wettbewerbsfähiger wird.

## *Warum wird die Plattform für die Erstellung und Veröffentlichung der nicht technischen Projektzusammenfassung (NTP) nicht entsprechend für die Präregistrierung ausgebaut, sondern parallele Plattformen entwickelt?*

- Format und Ziele der beiden Plattformen sind unterschiedlich. Die Datenbank zur Präregistrierung von präklinischen Studien soll Wissenschaftler\*Innen weltweit zur Verfügung stehen (Sprache: Englisch). Die NTP-Datenbank entspricht dem gesetzlichen Auftrag, Informationen zu genehmigten Tierversuchen der Bevölkerung verständlich zugänglich zu machen (Sprache: Deutsch). Die Präregistrierung muss außerdem nicht den Tierversuchsantrag vollständig widerspiegeln, auch kleinere Projekte können registriert werden.